

## ASUPAN ISOFLAVON KEDELAI KURANG SEBAGAI FAKTOR RISIKO KEPADATAN TULANG RENDAH PADA WANITA PASCAMENOPAUSE

Nimas Prabaningrum, Fillah Fithra Dieny<sup>\*)</sup>

Program Studi Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro  
Jl.Dr.Sutomo No.18, Semarang, Telp (024) 8453708, Email : gizifk@undip.ac.id

### ABSTRACT

**Background:** Postmenopausal osteoporosis is the most common type of osteoporosis, which is caused by decrease in estrogen levels and another factors such as intake of calcium, vitamin (A, D, C, K), caffeine, history of diabetes mellitus (DM) and duration of menopause in women. Soy isoflavones acted as a hormone replacement therapy because it has similarities in chemical structure and function of the estrogen hormone. The purpose of the study is to analyze the intake of soy isoflavones, calcium, vitamin (A, D, C, K), caffeine, history of DM and duration of menopause as a risk factor for low bone mineral density in postmenopausal women.

**Methods:** An observational study with case-control design on postmenopausal women at Ngemplak Simongan, Bongsari and Barusari, Semarang. Fifty people for case group were obtained by random sampling. Then, another fifty people for control group were obtained by matching nutritional status based on percent body fat. Bone mineral density data measured using quantitative ultrasound densitometry, the data percent body fat measured using BIA (Bioelectrical Impedance Analyzer), nutrient intake history data obtained through interviews using a semi-quantitatives food frequency questionnaire. Bivariate analysis using Chi Square or Fisher Exact test, multivariate analysis using Logistic Regression test.

**Results:** The mean of bone mineral density (T-score) in the case group was  $-1.9 \pm 0.49$  SD, while control group was  $-0.4 \pm 0.47$  SD. The mean of nutrient intakes (soy isoflavones, calcium, vitamin A, vitamin D, vitamin C, vitamin K) in the control group were higher than the case group. Intake of soy isoflavones, vitamin A, vitamin K, a history of DM and duration of menopause as the risk factors for low bone mineral density in postmenopausal women. The most significant risk factors on low bone mineral density in postmenopausal women were the low intake of soy isoflavones ( $p=0.000$ ; OR=7.9), history of diabetes mellitus ( $p=0.004$ ; OR=13,682) and  $> 10$  years duration of menopause ( $p=0.037$ ; OR=3.364).

**Conclusions:** Low intake of soy isoflavone, history of diabetes mellitus (DM) and  $> 10$  years duration of menopause were the most significant risk factors on low bone mineral density in postmenopausal women. Soy isoflavone intake  $< 35$  mg/day was increased the risk of low bone mineral density by 7.9 times, history of DM was increased the risk of low bone mineral density by 13.7 times and  $> 10$  years duration of menopause was increased the risk of low bone mineral density by 3.4 times.

**Keywords:** low bone mineral density; postmenopausal women; soy isoflavone

### ABSTRAK

**Latar Belakang :** Osteoporosis pascamenopause merupakan osteoporosis yang paling sering terjadi, disebabkan oleh penurunan kadar estrogen dan faktor – faktor lain antara lain asupan kalsium, vitamin (A, D, C, K), konsumsi kafein, riwayat penyakit diabetes melitus (DM) dan lama menopause pada wanita. Isoflavon kedelai dapat berfungsi sebagai hormone replacement therapy karena memiliki kemiripan struktur kimia dan fungsi dengan hormon estrogen. Tujuan penelitian adalah untuk menganalisis asupan isoflavon kedelai, vitamin (A, D, C, K), kalsium, konsumsi kafein, riwayat DM dan lama menopause sebagai faktor risiko kepadatan tulang rendah wanita pascamenopause.

**Metode :** Penelitian observasional dengan desain kasus kontrol pada wanita pascamenopause di Kelurahan Ngemplak Simongan, Bongsari dan Barusari Kota Semarang. Kelompok kasus (50 orang) didapatkan dengan cara random sampling, lalu dicari kelompok kontrol (50 orang) dengan melakukan matching status gizi berdasarkan persen lemak tubuh. Data kepadatan tulang diperoleh menggunakan densitometer quantitative ultrasound, data persen lemak tubuh diperoleh menggunakan BIA (Bioelectrical Impedance Analyzer), data riwayat asupan zat gizi diperoleh melalui wawancara menggunakan semi-quantitatives food frequency questionnaire. Analisis bivariat menggunakan uji Chi Square dan Fisher Exact, analisis multivariat menggunakan uji Regresi Logistik.

**Hasil :** Rerata kepadatan tulang (T-Score) kelompok kasus  $-1,9 \pm 0,49$  SD sedangkan kelompok kontrol  $-0,4 \pm 0,47$  SD. Rerata variabel asupan zat gizi (isoflavon kedelai, kalsium, vitamin A, vitamin D, vitamin C, vitamin K) kelompok kontrol lebih besar dibandingkan kelompok kasus. Asupan isoflavon kedelai, vitamin A, vitamin K, riwayat DM dan lama menopause merupakan faktor risiko kepadatan tulang rendah pada wanita pascamenopause yang bermakna. Faktor risiko paling berpengaruh pada kepadatan tulang rendah pada wanita pascamenopause yaitu asupan isoflavon kedelai kurang ( $p=0,000$ ; OR=7,9), riwayat penyakit diabetes melitus ( $p=0,004$ ; OR=13,682) dan lama menopause  $> 10$  tahun ( $p=0,037$ ; OR=3,364).

<sup>\*)</sup>Penulis Penanggungjawab

**Kesimpulan :** Asupan isoflavon kedelai kurang, riwayat penyakit diabetes melitus (DM) dan lama menopause > 10 tahun merupakan faktor risiko yang paling berpengaruh pada kepadatan tulang rendah wanita pascamenopause. Asupan isoflavon kedelai < 35 mg/hari meningkatkan risiko kepadatan tulang rendah sebesar 7,9 kali, riwayat DM meningkatkan risiko kepadatan tulang rendah sebesar 13,7 kali dan lama menopause > 10 tahun meningkatkan risiko kepadatan tulang rendah sebesar 3,4 kali.

**Kata Kunci :** kepadatan tulang rendah; wanita pascamenopause; isoflavon kedelai

## PENDAHULUAN

Osteoporosis merupakan salah satu penyakit pada sistem muskuloskeletal yang paling sering terjadi,<sup>1</sup> dan disebut sebagai *silent disease* karena terjadi penurunan kepadatan tulang yang sangat progresif namun tidak menampilkan gejala yang signifikan hingga terjadinya patah tulang. Patah tulang yang disebabkan oleh penyakit osteoporosis dapat menyebabkan kesakitan dan kematian.<sup>2,3</sup> Pada tahun 2013 dilaporkan kejadian patah tulang panggul di Indonesia terjadi pada pria dan wanita usia 40 tahun ke atas dan setiap tahun mencapai 119/100.000 orang.<sup>4</sup> Dinas Kesehatan Kota Semarang menyebutkan bahwa pada tahun 2012 kejadian osteoporosis di Kota Semarang mencapai 1559 orang dengan jumlah terbesar pada wilayah kerja puskesmas Ngemplak Simongan yaitu mencapai 1236 orang. Kejadian osteoporosis di Kota Semarang sebagian besar terjadi pada wanita, selain itu juga pada usia 45 - 65 tahun yaitu mencapai 682 orang.<sup>5</sup>

Osteoporosis primer merupakan osteoporosis yang paling umum terjadi dan sering disebut juga "*age-related osteoporosis*" atau osteoporosis pascamenopause karena biasanya osteoporosis ini terdiagnosis pada usia lanjut dan wanita pascamenopause.<sup>6</sup> Penurunan kepadatan tulang dan osteoporosis pada wanita pascamenopause juga dipengaruhi faktor – faktor lain seperti asupan kalsium, vitamin (A, D, C, K), protein, fosfor, magnesium, zink, konsumsi alkohol, konsumsi kafein, kebiasaan merokok, kebiasaan olahraga, riwayat penyakit, lama menopause, Indeks Massa Tubuh (IMT), dan persen lemak tubuh.<sup>1,7,8</sup>

Asupan zat gizi mikro seperti vitamin A, vitamin C dan vitamin K kemungkinan berpengaruh pada kepadatan tulang. Asupan vitamin A yang berlebihan tanpa diimbangi dengan asupan vitamin D yang cukup dapat menyebabkan hiperkalsemi atau peningkatan konsentrasi kalsium dalam darah. Studi observasional menyebutkan bahwa terdapat hubungan antara kekurangan asupan vitamin C dengan kepadatan tulang rendah dan risiko fraktur. Vitamin K dapat meningkatkan kepadatan tulang dan menurunkan insiden penyakit osteoporosis.<sup>7,8</sup> Konsumsi kafein tingkat sedang dan lebih yang bersumber dari kopi, teh, coklat dan minuman

bersoda (terutama *cola*) berhubungan dengan kepadatan tulang yang rendah dan osteoporosis namun belum terdapat bukti ilmiah yang jelas.<sup>1</sup> Penyakit tertentu dapat mempengaruhi kepadatan tulang dengan cara merusak proses *remodelling* tulang, salah satunya adalah penyakit diabetes melitus.<sup>8</sup> Lama menopause dapat mempengaruhi kepadatan tulang wanita pascamenopause karena berkaitan dengan percepatan penurunan massa tulang.<sup>1</sup>

Faktor lain pemicu rendahnya kepadatan tulang adalah kadar estrogen yang rendah pada wanita pascamenopause,<sup>9</sup> sehingga dibutuhkan terapi hormon estrogen untuk mencegah kehilangan massa tulang dan fraktur. Penggunaan terapi hormon estrogen selama lebih dari 5 tahun sangat berbahaya karena dapat meningkatkan risiko kanker payudara, penyakit jantung koroner dan stroke.<sup>10</sup> Isoflavon yang banyak terkandung dalam kacang kedelai merupakan salah satu jenis fitoestrogen<sup>10</sup> yang mempunyai struktur molekul menyerupai estradiol yang memiliki efek agonis maupun antagonis pada reseptor estrogen manusia, sehingga sering digunakan sebagai substitusi estrogen pada wanita pascamenopause untuk mencegah hipoestrogen yang menyebabkan kehilangan massa tulang.<sup>11</sup>

Studi epidemiologi menyebutkan rendahnya insiden osteoporosis dan penyakit jantung karena defisiensi estrogen pada wanita Asia berhubungan dengan asupan makanan berbahan dasar kedelai.<sup>12</sup> Isoflavon kedelai menstimulasi sel osteoblas untuk memproduksi osteoprotegerin (OPG) sehingga mencegah resorpsi tulang.<sup>13</sup> Isoflavon kedelai dan vitamin D dapat meningkatkan ekspresi reseptor estrogen (ER) yang menyebabkan resorpsi tulang menurun.<sup>14</sup> Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti tertarik untuk menganalisis asupan isoflavon kedelai serta faktor lain yaitu kalsium, vitamin A, vitamin D, vitamin C, vitamin K, konsumsi kafein, riwayat penyakit diabetes melitus dan lama menopause sebagai faktor risiko kepadatan tulang rendah pada wanita pascamenopause.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Mei – Juni 2014, dengan jenis penelitian observasional

berdesain kasus – kontrol yang menggunakan pendekatan *retrospektif*. Populasi target dalam penelitian ini adalah semua wanita pascamenopause yang berada di Kota Semarang, dan populasi terjangkau adalah wanita pascamenopause yang bertempat tinggal di Kelurahan Ngemplak Simongan, Bongsari dan Barusari Kota Semarang. Kriteria inklusi meliputi wanita pascamenopause (tidak haid selama  $\geq 1$  tahun), masih bisa berkomunikasi dengan baik, dan bersedia mengikuti penelitian dengan mengisi lembar formulir *Informed Consent*. Kelompok kasus (kepadatan tulang rendah) memiliki *T-Score*  $< -1.0$  dan kelompok kontrol (kepadatan tulang normal) memiliki *T-Score*  $\geq -1.0$ . Skrining penelitian dilakukan pada 183 orang wanita pascamenopause untuk mendapatkan data kepadatan tulang. Hasil skrining penelitian didapatkan subjek dengan kepadatan tulang rendah sejumlah 130 orang dan kepadatan tulang normal sejumlah 53 orang. Kelompok kasus sebanyak 50 orang didapatkan dengan cara *random sampling*, setelah itu dicari kelompok kontrol sebanyak 50 orang didapatkan dengan melakukan *matching* status gizi berdasarkan persen lemak tubuh yaitu 14 orang persen lemak tubuh normal dan 36 orang persen lemak tubuh lebih untuk masing – masing kelompok.

Variabel terikat adalah kepadatan tulang, sedangkan variabel bebas adalah asupan isoflavon kedelai dan variabel perancu adalah asupan kalsium, vitamin A, vitamin D, vitamin C, vitamin K, konsumsi kafein, riwayat DM dan lama menopause. Data yang dikumpulkan antara lain karakteristik subjek, data persen lemak tubuh, data kepadatan tulang, dan data riwayat asupan diperoleh menggunakan *semi-quantitatives food frequency questionnaire*.

Kepadatan tulang merupakan nilai kepadatan tulang subjek yang diperoleh dengan mengukur *Bone Mineral Density* (BMD) pada tumit dan dinyatakan dalam *T-Score* (SD) menggunakan alat densitometer *quantitative ultrasound* dengan jenis mesin Achilles Insight yang dikeluarkan oleh GE (General Electric) Health Care, dimana kepadatan tulang dikatakan rendah jika nilai *T-score*  $< -1.0$  dan normal jika *T-score*  $\geq -1.0$ .<sup>20</sup> Persen lemak tubuh merupakan nilai untuk menggambarkan status *normal fat* atau *over fat* subjek yang diukur menggunakan BIA (*Bioelectrical Impedance Analyzer*) merk TANITA BC-541, dimana persen lemak tubuh dikatakan lebih jika  $> 35\%$  dan normal jika  $\leq 35\%$ .<sup>21</sup>

Asupan isoflavon kedelai merupakan jumlah dan frekuensi asupan isoflavon kedelai subjek berasal dari makanan dan minuman berbahan

dasar kedelai yang dianalisis menggunakan daftar kandungan isoflavon kedelai dari USDA (*United States Department of Agriculture*) dimana asupan dikatakan kurang jika jumlah rata – rata perhari  $< 35$  mg, dan dikatakan cukup jika  $\geq 35$  mg.<sup>15</sup> Asupan vitamin D merupakan jumlah dan frekuensi asupan vitamin D subjek berasal dari makanan dan minuman yang mengandung vitamin D dimana asupan dikatakan kurang jika jumlah rata – rata perhari  $< 15$   $\mu\text{g}$  dan dikatakan cukup jika  $\geq 15$   $\mu\text{g}$ .<sup>16</sup> Asupan kalsium merupakan jumlah dan frekuensi asupan kalsium subjek berasal dari makanan dan minuman yang mengandung kalsium dimana asupan dikatakan kurang jika jumlah rata – rata perhari  $< 1000$  mg dan cukup jika jumlahnya  $\geq 1000$  mg.<sup>16</sup> Asupan vitamin A merupakan jumlah dan frekuensi asupan vitamin A subjek berasal dari makanan dan minuman yang mengandung vitamin A dimana asupan dikatakan kurang jika jumlah rata – rata perhari  $< 700$   $\mu\text{g}$  dan dikatakan cukup jika  $\geq 700$   $\mu\text{g}$ .<sup>17,18</sup> Asupan vitamin C merupakan jumlah dan frekuensi asupan vitamin C subjek berasal dari makanan dan minuman yang mengandung vitamin C dimana asupan dikatakan kurang jika jumlah rata – rata perhari  $< 75$  mg dan cukup jika  $\geq 75$  mg.<sup>17</sup> Asupan vitamin K merupakan jumlah dan frekuensi asupan vitamin K subjek berasal dari makanan dan minuman yang mengandung vitamin K dimana asupan dikatakan kurang jika jumlah rata – rata perhari  $< 90$   $\mu\text{g}$  dan cukup jika  $\geq 90$   $\mu\text{g}$ .<sup>17</sup>

Konsumsi kafein merupakan jumlah dan frekuensi konsumsi kafein subjek berasal dari makanan dan minuman seperti teh, kopi, coklat dan minuman bersoda yang mengandung kafein dimana asupan dikatakan lebih jika jumlah rata – rata perhari  $> 300$  mg dan normal jika  $\leq 300$  mg.<sup>19</sup> Riwayat penyakit diabetes melitus (DM) merupakan ada tidaknya penyakit diabetes melitus yang diderita subjek selama  $\geq 1$  tahun yang diperoleh melalui wawancara. Lama menopause merupakan durasi status menopause subjek dengan kategori 1 – 10 tahun dan  $> 10$  tahun yang diperoleh melalui wawancara. Usia merupakan rentang kehidupan subjek sejak dilahirkan hingga pada saat pengambilan data dalam satuan tahun yang dikategorikan menjadi 46 – 59 tahun (*middle age*) dan  $\geq 60$  tahun (*elderly age*).<sup>22</sup>

Analisis data menggunakan program SPSS meliputi analisis univariat, bivariat dan multivariat. Analisis univariat dilakukan untuk mendeskripsikan karakteristik subjek. Analisis bivariat menggunakan uji *chi square* atau uji *fisher exact*. Analisis hasil penelitian pada desain kasus - kontrol juga dilakukan dengan cara menentukan OR (*Odds*

Ratio). Analisis multivariat menggunakan uji regresi logistik.

## HASIL PENELITIAN

### Karakteristik Subjek

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kategori usia  $\geq 60$  tahun lebih banyak pada

kelompok kasus (48,0%) dibandingkan dengan kelompok kontrol (18,0%), sedangkan kategori usia 46-59 tahun lebih banyak pada kelompok kontrol (82,0%) dibandingkan dengan kelompok kasus (52,0%). Rerata usia kelompok kasus lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol.

**Tabel 1. Distribusi Frekuensi Usia, Lama Menopause, Persen Lemak Tubuh, Riwayat Penyakit DM dan Konsumsi Kafein.**

Variabel	Kasus		Kontrol	
	n	%	n	%
Usia				
- 46-59 tahun	26	52,0%	41	82,0%
- $\geq 60$ tahun	24	48,0%	9	18,0%
Lama Menopause				
- 1 - 10 tahun	30	60,0%	42	84,0%
- > 10 tahun	20	40,0%	8	16,0%
Persen Lemak Tubuh				
- Lebih	36	72,0%	36	72,0%
- Normal	14	28,0%	14	28,0%
Riwayat Penyakit DM				
- DM	11	22,0%	2	4,0%
- Tidak DM	39	78,0%	48	96,0%
Konsumsi Kafein				
- Normal	50	100,0%	50	100,0%
- Lebih	0	0,0%	0	0,0%

Berdasarkan tabel 1, lama menopause 1 – 10 tahun lebih banyak pada kelompok kontrol (84,0%) dibandingkan kelompok kasus (60,0%), sedangkan lama menopause > 10 tahun lebih banyak pada kelompok kasus (40,0%) dibandingkan kelompok kontrol (16,0%). Konsumsi kafein pada kedua kelompok keseluruhannya normal atau tidak mengonsumsi makanan atau minuman mengandung kafein

melebihi batas konsumsi yang dianjurkan. Jumlah riwayat penyakit diabetes melitus (DM) pada kelompok kasus (22,0%) lebih banyak dibandingkan kelompok kontrol (4,0%). Tabel 2 menunjukkan nilai minimum, maksimum, rerata dan standar deviasi usia, lama menopause, kepadatan tulang (T-Score), persen lemak tubuh, asupan zat gizi serta konsumsi kafein.

**Tabel 2. Nilai Minimum, Maksimum dan Rerata $\pm$ SD**

Variabel	Minimum		Maksimum		Rerata $\pm$ SD	
	Kasus	Kontrol	Kasus	Kontrol	Kasus	Kontrol
Usia Responden (th)	48	46	77	72	59,34 $\pm$ 6,883	54,30 $\pm$ 6,125
Lama Menopause (th)	1,0	1,0	27,0	27,0	10,07 $\pm$ 7,04	5,36 $\pm$ 6,11
T-Score (SD)	-3,1	-1,0	-1,1	0,8	-1,9 $\pm$ 0,49	-0,4 $\pm$ 0,47
Persen Lemak-Tubuh (%)	21,90	29,60	54,50	49,00	37,48 $\pm$ 6,00	37,51 $\pm$ 4,10
Asupan Isoflavon Kedelai (mg)	2,0	8,0	225,0	340,0	56,52 $\pm$ 53,55	82,56 $\pm$ 68,83
Asupan Vit D ( $\mu$ g)	0,1	0,2	17,5	16,7	5,01 $\pm$ 3,91	5,40 $\pm$ 3,60
Asupan Ca (mg)	87,7	209,9	1300,3	1237,6	529,04 $\pm$ 258,68	604,78 $\pm$ 266,29
Asupan Vit A ( $\mu$ g)	317,5	563,9	4483,6	3906,4	1403,6 $\pm$ 875,24	1870,6 $\pm$ 792,65
Asupan Vit C (mg)	14,1	23,7	250,3	258,5	87,7 $\pm$ 50,07	98,8 $\pm$ 48,73
Asupan Vit K ( $\mu$ g)	3,7	15,6	187,3	170,5	61,48 $\pm$ 39,5	79,60 $\pm$ 41,0
Konsumsi Kafein (mg)	0,0	1,7	270,0	287,6	57,8 $\pm$ 53,4	79,4 $\pm$ 62,8

Berdasarkan tabel 2, T-Score minimum pada kelompok kasus adalah -3,1 SD dan T-Score maksimum adalah -1,1 SD, sedangkan T-Score minimum pada kelompok kontrol adalah -1,0 SD

dan T-Score maksimum adalah 0,8 SD. Persen lemak tubuh maksimum pada kelompok kasus adalah 54,5%, lebih tinggi dibanding kelompok kontrol yaitu 49%. Secara garis besar, rerata asupan

isoflavon kedelai, kalsium, vitamin A, vitamin D, vitamin C, vitamin K dan konsumsi kafein kelompok kontrol lebih tinggi dibandingkan

kelompok kasus. Distribusi frekuensi asupan isoflavon kedelai, kalsium, vitamin A, vitamin D, vitamin C dan vitamin K terdapat pada tabel 3.

**Tabel 3. Distribusi Frekuensi Asupan Isoflavon Kedelai, Kalsium, Vitamin D, Vitamin A, Vitamin C dan Vitamin K**

Variabel	Kasus		Kontrol	
	n	%	n	%
Asupan Isoflavon Kedelai				
- Kurang	27	54,0%	9	18,0%
- Cukup	23	46,0%	41	82,0%
Asupan Vitamin D				
- Kurang	49	98,0%	48	96,0%
- Cukup	1	2,0%	2	4,0%
Asupan Kalsium				
- Kurang	49	98,0%	45	90,0%
- Cukup	1	2,0%	5	10,0%
Asupan Vitamin A				
- Kurang	8	16,0%	1	2,0%
- Cukup	42	84,0%	49	98,0%
Asupan Vitamin C				
- Kurang	24	48,0%	19	38,0%
- Cukup	26	52,0%	31	62,0%
Asupan Vitamin K				
- Kurang	40	80,0%	31	62,0%
- Cukup	10	20,0%	19	38,0%

Tabel 3 menunjukkan bahwa asupan isoflavon kedelai pada kelompok kasus sebagian besar kurang yaitu sebesar 54,0% sedangkan pada kelompok kontrol asupan isoflavon kedelai sebagian besar cukup yaitu mencapai 82,0%. Rerata asupan isoflavon kedelai kelompok kontrol ( $82,56 \pm 68,83$  mg/hari) lebih tinggi dibandingkan kelompok kasus ( $56,52 \pm 53,55$  mg/hari). Kategori asupan vitamin D dan kalsium pada kedua kelompok sebagian besar kurang, namun kategori asupan cukup lebih banyak terdapat pada kelompok kontrol. Rerata asupan vitamin D antara kedua kelompok hampir sama yaitu  $5,01 \pm 3,91$  µg/hari untuk kelompok kasus dan  $5,40 \pm 3,60$  µg/hari untuk kelompok kontrol. Nilai minimum asupan kalsium kelompok kasus (87,7 mg/hari) jauh lebih rendah jika dibandingkan dengan kelompok kontrol (209,9 mg/hari).

Asupan vitamin A kategori cukup, lebih banyak ditemukan pada kelompok kontrol yaitu sebesar 98,0%, sedangkan pada kelompok kasus asupan vitamin A cenderung kurang. Nilai minimum asupan vitamin A paling rendah terdapat pada kelompok kasus (317,5 µg/hari), sedangkan nilai maksimum tertinggi juga terdapat pada kelompok kasus (4483,6 µg/hari). Asupan vitamin C pada kelompok kasus dan kontrol sebagian besar cukup yaitu 52,0% dan 62,0%, sedangkan asupan vitamin K pada kelompok kasus dan kontrol sebagian besar kurang yaitu 80,0% dan 62,0%. Nilai minimum antara kedua kelompok kasus dan kontrol pada asupan vitamin C dan vitamin K terdapat perbedaan yang cukup banyak, sedangkan pada nilai maksimum tidak jauh berbeda.

#### **Faktor – faktor yang Berhubungan dengan Kepadatan Tulang pada Wanita Pascamenopause**

**Tabel 4. Asupan Isoflavon Kedelai, Vitamin D, Kalsium, Vitamin A, Vitamin C, Vitamin K, Konsumsi Kafein, Riwayat Penyakit DM dan Lama Menopause dengan Kepadatan Tulang**

Variabel	Kasus		Kontrol		OR (95% CI)	p
	n	%	n	%		
Asupan Isoflavon Kedelai						
- Kurang	27	54,0%	9	18,0%	5,348 (2,151 – 13,298)	<b>0,000<sup>b, c</sup></b>
- Cukup	23	46,0%	41	82,0%		
Asupan Vitamin D						
- Kurang	49	98,0%	48	96,0%	2,042 (0,179 – 23,266)	1,000 <sup>a</sup>
- Cukup	1	2,0%	2	4,0%		

Asupan Kalsium						
- Kurang	49	98,0%	45	90,0%	5,444	
- Cukup	1	2,0%	5	10,0%	(0,612 – 48,397)	0,204 <sup>a</sup>
Asupan Vitamin A						
- Kurang	8	16,0%	1	2,0%	9,333	
- Cukup	42	84,0%	49	98,0%	(1,121 – 77,704)	<b>0,031<sup>a, c</sup></b>
Asupan Vitamin C						
- Kurang	24	48,0%	19	38,0%	1,506	
- Cukup	26	52,0%	31	62,0%	(0,679 – 3,339)	0,313 <sup>b</sup>
Asupan Vitamin K						
- Kurang	40	80,0%	31	62,0%	2,452	
- Cukup	10	20,0%	19	38,0%	(0,999 – 6,018)	<b>0,047<sup>b, c</sup></b>
Konsumsi Kafein						
- Normal	50	100,0%	50	100,0%	-	-
- Lebih	0	0,0%	0	0,0%		
Riwayat Penyakit DM						
- DM	11	22,0%	2	4,0%	6,769	
- Tidak DM	39	78,0%	48	96,0%	(1,416 – 32,367)	<b>0,007<sup>b, c</sup></b>
Lama Menopause						
- > 10 th	20	40,0%	8	16,0%	3,500	
- 1-10 th	30	60,0%	42	84,0%	(1,361 – 8,999)	<b>0,008<sup>b, c</sup></b>

<sup>a</sup> uji Fisher, <sup>b</sup> uji Chi Square, <sup>c</sup> signifikan  $p < 0,05$

Tabel 4 menunjukkan bahwa asupan isoflavon kedelai kurang, vitamin A kurang, vitamin K kurang, riwayat penyakit DM dan lama menopause > 10 tahun merupakan faktor risiko kepadatan tulang rendah pada wanita pascamenopause yang bermakna dengan  $p \text{ value} < 0,05$ , sedangkan asupan vitamin D kurang, kalsium kurang dan vitamin C kurang merupakan faktor risiko kepadatan tulang rendah pada wanita pascamenopause yang secara statistik tidak bermakna ( $p \text{ value} > 0,05$ ). Asupan kafein tidak dapat dianalisis faktor risikonya karena konstan.

Nilai OR juga dapat menandakan kekuatan hubungan antara variabel yang bermakna. Kekuatan hubungan dari yang terbesar hingga terkecil adalah Asupan Vitamin A Kurang (OR = 9,333), Riwayat DM (OR = 6,769), Asupan Isoflavon Kedelai Kurang (OR = 5,348), Lama Menopause > 10 tahun (OR = 3,500) dan Asupan Vitamin K Kurang (OR = 2,452).

**Faktor – faktor yang Paling Berpengaruh terhadap Kepadatan Tulang Rendah pada Wanita Pascamenopause**

**Tabel 5. Hasil Analisis Regresi Logistik Faktor yang Paling Berpengaruh terhadap Kepadatan Tulang Wanita Pascamenopause**

Variabel	Koefisien	p	OR	95% [CI]
Asupan Isoflavon Kedelai Kurang	2,067	<b>0,000</b>	7,900	2,724 – 22,913
Riwayat Penyakit DM (+)	2,616	<b>0,004</b>	13,682	2,310 – 81,041
Lama Menopause > 10 th	1,213	<b>0,037</b>	3,364	1,073 – 10,544
Konstanta	-2,233	0,607	0,107	

Hasil analisis menunjukkan terdapat tiga faktor risiko yang paling berpengaruh terhadap kepadatan tulang rendah pada wanita pascamenopause yaitu asupan isoflavon kedelai kurang ( $p=0,000$ , OR=7,900), adanya riwayat DM ( $p=0,004$ , OR=13,682) dan lama menopause > 10 th ( $p=0,037$ , OR=3,364). Artinya, jika asupan isoflavon kedelai kurang (< 35 mg/hari), akan berisiko 7,9 kali lebih besar untuk mengalami kepadatan tulang rendah, jika terdapat riwayat DM akan berisiko 13,7 kali lebih besar untuk mengalami kepadatan tulang rendah dan jika telah mengalami

menopause > 10 tahun akan berisiko 3,4 kali lebih besar untuk mengalami kepadatan tulang rendah.

Berdasarkan tabel 5, dapat diperoleh persamaan yaitu  $y = -2,233 + 2,067$  (Isoflavon Kedelai) + 2,616 (Riwayat Penyakit DM) + 1,213 (Lama Menopause). Interpretasi persamaan tersebut adalah setiap kenaikan asupan isoflavon kedelai sebanyak 1 mg/hari, akan terjadi peningkatan kepadatan tulang atau T-Score sebanyak 2,067 SD. Hasil perhitungan dari persamaan tersebut adalah probabilitas subjek akan mengalami kepadatan tulang rendah sebesar 97% apabila terdapat faktor

risiko asupan isoflavon kedelai kurang, adanya riwayat DM dan lama menopause > 10 tahun.

## PEMBAHASAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa sebagian besar wanita pascamenopause yang berusia  $\geq 60$  tahun memiliki kepadatan tulang rendah, sedangkan sebagian besar wanita pascamenopause yang berusia 46 – 59 tahun memiliki kepadatan tulang normal. Menurut *World Health Organization* (WHO), usia 46 – 59 tahun termasuk dalam kategori usia pertengahan atau *middle age*, sedangkan usia  $\geq 60$  tahun termasuk dalam kategori lanjut usia atau *elderly age*.<sup>22</sup> Hasil penelitian ini berbeda dengan dengan hasil penelitian di Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia yaitu sebagian besar kejadian osteopenia terdapat pada wanita pascamenopause usia 51 – 55 tahun.<sup>23</sup> Prosesifitas kehilangan kepadatan tulang dan proses munculnya patah tulang akan meningkat seiring dengan bertambahnya usia seseorang terutama pada wanita yang telah mengalami menopause. Penurunan kadar hormon estrogen pada wanita pascamenopause juga merupakan faktor penyebab yang mengakibatkan aktivitas sel osteoblas berkurang sehingga terjadi ketidakseimbangan penyerapan dan pembentukan tulang (abnormalitas *bone turnover*).<sup>24,25</sup>

Proses kehilangan massa tulang tersebut akan berlangsung 2 – 3 % per tahun pada periode 5 – 10 tahun setelah menopause dan kecepatannya akan menurun menjadi 0,5 – 1 % per tahun setelahnya. Wanita pascamenopause usia 60 tahun ke atas berisiko lebih besar mengalami abnormalitas *bone turnover* sehingga meningkatkan risiko osteoporosis dan fraktur.<sup>1,26</sup> Teori tersebut sesuai dengan hasil penelitian ini yang menunjukkan bahwa jumlah subjek dengan lama menopause > 10 tahun pada kelompok kepadatan tulang rendah (40,0%) lebih banyak dibanding kelompok kepadatan tulang normal (16,0%), sedangkan lama menopause 1 – 10 tahun pada kelompok kepadatan tulang normal (84,0%) jumlahnya lebih banyak dibanding kelompok kepadatan tulang rendah (60,0%). Hasil analisis bivariat menggunakan uji *chi square* menunjukkan bahwa lama menopause > 10 tahun merupakan faktor risiko kepadatan tulang rendah pada wanita pascamenopause yang bermakna dengan *p value* = 0,008 dan *Odds Ratio* = 3,5. Analisis multivariat menggunakan uji regresi logistik juga menunjukkan bahwa lama menopause > 10 tahun merupakan faktor risiko yang paling berpengaruh pada kepadatan tulang rendah dengan *p value* = 0,037 dan *Odds Ratio* = 3,364.

Faktor usia, kadar hormon estrogen dan status menopause seseorang memegang peranan penting dalam penurunan kepadatan tulang, namun terdapat beberapa faktor lain yang juga berpengaruh yaitu gaya hidup, riwayat penyakit, dan asupan zat gizi. Gaya hidup wanita pascamenopause seperti konsumsi kafein dapat mempengaruhi kepadatan tulang. Konsumsi kafein >300 mg per hari dapat meningkatkan percepatan kehilangan massa tulang pada wanita pascamenopause terutama pada tulang belakang. Konsumsi kafein yang berlebihan dapat meningkatkan percepatan kehilangan massa tulang karena kerusakan gen pada reseptor vitamin D yang berpengaruh pada proses *remodelling* tulang.<sup>19</sup> Hasil penelitian ini tidak sesuai dengan teori tersebut menunjukkan bahwa konsumsi kafein antara dua kelompok secara keseluruhan dalam batas normal atau < 300 mg/hari dengan nilai rerata konsumsi pada kelompok kasus sebesar 57,8 $\pm$ 53,4 mg/hari dan pada kelompok kontrol 79,4 $\pm$ 62,8 mg/hari. Hal ini dikarenakan sebagian besar subjek mengkonsumsi kafein yang bersumber dari teh dan menghindari minum kopi atau minuman bersoda, sedangkan terdapat teori yang menyebutkan bahwa lansia wanita yang mengkonsumsi teh cenderung memiliki kepadatan tulang yang tinggi. Efek positif teh tersebut karena teh adalah salah satu jenis flavonoid yang merupakan fitoestrogen, yang diketahui memiliki efek positif pada tulang.<sup>27</sup>

Riwayat penyakit salah satunya penyakit diabetes melitus (DM) dapat menyebabkan osteopenia dan osteoporosis.<sup>1</sup> Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat perbedaan jumlah penderita DM pada kelompok kasus dan kontrol. Penyakit DM lebih banyak ditemukan pada subjek dengan kepadatan tulang rendah yaitu sebanyak 11 orang (22,0%), sedangkan pada kelompok kepadatan tulang normal hanya ditemukan pada 2 orang subjek (4,0%). Berdasarkan hasil analisis bivariat menggunakan uji *chi square* adanya riwayat penyakit DM merupakan faktor risiko kepadatan tulang rendah pada wanita pascamenopause yang bermakna dengan *p value* = 0,007 dan *Odds Ratio* = 6,769. Selain itu, menurut analisis multivariat menggunakan uji regresi logistik, adanya riwayat penyakit DM merupakan faktor risiko yang memiliki pengaruh paling besar dengan *p value*=0,004 dan OR=13,682. Pasien penyakit DM (tipe 1 dan 2) memiliki peningkatan risiko terhadap penyakit osteoporosis. Mekanisme penyakit DM dapat menyebabkan percepatan penurunan kepadatan tulang sehingga terjadi osteopenia dan osteoporosis adalah karena tingginya kadar gula darah (hiperglikemi) menyebabkan peningkatan fungsi sel osteoklas (sel penyerap tulang) dan

menekan proliferasi dan fungsi sel osteoblas (sel pembentuk tulang) sehingga menghambat proses pembentukan tulang. Selain itu, kelainan sistem endokrin pada penyakit diabetes melitus menyebabkan kegagalan proses *remodelling* tulang, dan menyebabkan peningkatan sekresi *calciotropic hormone* yang berakibat pada kehilangan massa tulang.<sup>8,28,29</sup>

Hasil penelitian menyebutkan bahwa lebih dari 50% subjek pada kelompok kasus mengasup isoflavon kedelai dengan kategori kurang, sedangkan 82% subjek pada kelompok kontrol mengasup isoflavon kedelai dengan kategori cukup. Rerata asupan isoflavon kedelai subjek pada kelompok kasus lebih rendah ( $56,52 \pm 53,55$  mg/hari) jika dibandingkan dengan kelompok kontrol ( $82,56 \pm 68,83$  mg/hari). Uji *chi square* menunjukkan hasil bahwa asupan isoflavon kedelai kurang merupakan faktor risiko kepadatan tulang rendah pada wanita pascamenopause yang bermakna dengan  $p\text{ value}=0,000$  dan  $OR=5,348$ . Menurut analisis multivariat menggunakan uji regresi logistik, asupan isoflavon kedelai rendah merupakan faktor risiko yang paling berpengaruh ( $p\text{ value}=0,000$  dan  $OR=7,9$ ) terhadap kepadatan tulang rendah pada wanita pascamenopause. Hasil penelitian ini sesuai dengan teori yang menyebutkan bahwa isoflavon kedelai berfungsi sebagai alternatif penggunaan *hormone replacement therapy* untuk mencegah osteoporosis pada wanita pascamenopause. Fungsi tersebut berdasarkan adanya kemiripan struktur kimia isoflavon kedelai dengan hormon estrogen manusia ( $17\beta$  estradiol), selain itu isoflavon kedelai juga dapat berikatan dengan reseptor estrogen (ERs) pada membran nukleus. Efek isoflavon kedelai juga bergantung pada kadar estradiol, sehingga ketika jumlah estrogen dalam tubuh rendah terutama pada wanita pascamenopause, aktifitas estrogen dari isoflavon akan semakin meningkat.<sup>30</sup> Isoflavon kedelai berpengaruh pada tulang dengan cara menstimulasi sel osteoblas untuk memproduksi osteoprotegerin (OPG) yang menghambat diferensiasi dan aktivasi sel osteoklas dan mencegah resorpsi tulang. Selain itu, terjadi peningkatan produksi *insulin-like growth factor-1* (IGF-1) sebagai tanda untuk mengetahui aktivitas sel osteoblas yang berhubungan dengan pembentukan tulang.<sup>13</sup> Asupan minimal isoflavon kedelai untuk menjaga kepadatan dan kekuatan tulang wanita pascamenopause adalah 35 mg/hari atau setara dengan 2 potong tempe goreng ukuran sedang (50 gram).<sup>15</sup>

Uji *chi square* menunjukkan bahwa asupan vitamin D kurang merupakan faktor risiko yang

tidak bermakna dengan  $p\text{ value}=1,000$  dan  $OR=2,042$  ( $OR$  tidak bermakna). Sebagian besar subjek pada kedua kelompok mengasup vitamin D dengan kategori kurang, pada kelompok kasus hanya 1 orang yang memiliki kategori asupan vitamin D cukup sedangkan di kelompok kontrol terdapat 2 orang. Rerata asupan vitamin D kelompok kasus  $5,01 \pm 3,91$   $\mu\text{g/hari}$  sedangkan pada kelompok kontrol hanya  $5,40 \pm 3,60$   $\mu\text{g/hari}$  yang masih sangat kurang jika dibandingkan dengan anjuran asupan vitamin D harian untuk lansia yaitu sebesar  $\geq 15$   $\mu\text{g/hari}$ .<sup>16</sup> Hal ini tidak sesuai dengan teori yang menyebutkan bahwa asupan vitamin D yang kurang merupakan salah satu faktor risiko terjadinya fraktur karena osteoporosis.<sup>31</sup> Dalam penelitian ini asupan vitamin D tidak memiliki pengaruh pada kepadatan tulang wanita pascamenopause karena sebagian besar subjek juga mengasup kalsium dalam kategori kurang. Berdasarkan uji *chi square*, asupan kalsium kurang merupakan faktor risiko yang tidak bermakna dengan  $p\text{ value}=0,204$  dan  $OR=5,444$  ( $OR$  tidak bermakna). Rerata asupan kalsium subjek pada dua kelompok juga masih sangat kurang dari anjuran asupan kalsium untuk lansia yaitu 1000 mg/hari.<sup>16</sup> Penurunan kehilangan massa tulang pada wanita pascamenopause akan diperlambat jika mengasup vitamin D dan kalsium dalam jumlah yang seimbang. Kekurangan vitamin D juga dapat menyebabkan abnormalitas metabolisme kalsium dan fosfor sehingga berpengaruh pada kepadatan tulang.<sup>32</sup> Asupan kalsium yang tidak adekuat akan memicu peningkatan sekresi hormon paratiroid (PTH) yang menstimulasi pertambahan jumlah dan aktivitas sel osteoklas sehingga resorpsi tulang meningkat.<sup>6,7</sup> Sumber makanan yang kaya vitamin D dan kalsium adalah susu dan produk olahan susu, susu fortifikasi vitamin atau mineral tertentu, kuning telur, hati ayam, hati sapi, minyak hati ikan cod dan minyak ikan.<sup>32,33</sup> Berdasarkan hasil wawancara kualitatif secara langsung dengan subjek, terdapat beberapa alasan subjek jarang atau bahkan tidak sama sekali mengkonsumsi makanan – makanan yang tinggi kandungan vitamin D dan kalsium antara lain karena tingkat ekonomi kurang, tidak suka makan makanan tersebut, sering mual, muntah dan diare ketika minum susu dan ketakutan untuk mengkonsumsi karena beranggapan makanan tersebut dapat meningkatkan kadar kolesterol dalam darah.

Berdasarkan hasil analisis bivariat menggunakan uji *fisher*, asupan vitamin A kurang merupakan faktor risiko kepadatan tulang rendah pada wanita pascamenopause yang bermakna dengan  $p\text{ value}=0,031$  dan  $OR=9,333$ . Sebagian



besar subjek mengasup vitamin A dalam kategori cukup dan kategori kurang lebih banyak terdapat pada kelompok kasus (16,0%). Asupan vitamin A yang adekuat bermanfaat untuk kepadatan tulang.<sup>1</sup> Kehilangan massa tulang pada wanita dapat disebabkan karena asupan vitamin A yang sangat kurang atau sangat berlebih.<sup>34</sup> Vitamin A merupakan vitamin larut lemak, ketika dikonsumsi dalam jumlah yang berlebih dapat terakumulasi terutama pada hati. Kelebihan vitamin A dapat menyebabkan toksisitas atau hipervitaminosis A yang manifestasinya tergantung dari ukuran dan kecepatan asupan.<sup>35</sup> Asupan vitamin A yang melebihi batas anjuran juga akan meningkatkan risiko fraktur terutama fraktur tulang panggul.<sup>1</sup> Batas maksimum asupan vitamin A yang dapat ditoleransi untuk dewasa usia 19 – 70 tahun adalah 3000 µg/hari.<sup>36</sup>

Asupan vitamin C kurang secara statistik bukan merupakan faktor risiko kepadatan tulang rendah pada wanita pascamenopause dengan  $p$  value=0,313 dan OR=1,506 (OR tidak bermakna). Rerata asupan vitamin C kelompok kasus dan kelompok kontrol sudah memenuhi anjuran asupan vitamin C untuk lansia yaitu  $\geq 75$  mg/hari.<sup>17</sup> Jumlah kategori asupan vitamin C kurang pada kelompok kasus (48,0%) lebih banyak dibanding kelompok kontrol (38,0%). Vitamin C sangat dibutuhkan untuk biosintesis kolagen, ikut serta dalam metabolisme protein dan berpengaruh pada penanda aktivitas sel osteoblas. Defisiensi asupan vitamin C berhubungan dengan penurunan sintesis kolagen dan mempengaruhi metabolisme vitamin D sehingga berpengaruh pula pada kepadatan tulang.<sup>37</sup> Vitamin C juga merupakan antioksidan yang penting bagi tubuh dan berfungsi untuk meminimalisir dampak radikal bebas yang menyebabkan penyakit kanker, jantung dan penyakit lain karena stress oksidatif. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa level vitamin C yang rendah ditemukan pada individu yang merokok karena terjadi peningkatan stress oksidatif.<sup>38</sup>

Asupan vitamin K subjek pada kelompok kasus dan kontrol sebagian besar kurang, namun pada kelompok kasus lebih banyak yaitu 80,0% sedangkan pada kelompok kontrol 62,0%. Berdasarkan uji *chi square*, asupan vitamin K kurang merupakan faktor risiko kepadatan tulang rendah pada wanita pascamenopause yang bermakna dengan  $p$  value=0,047 dan OR=2,452. Hasil penelitian sesuai dengan teori yang menyebutkan bahwa vitamin K merupakan zat gizi mikro yang penting bagi tulang. Kadar vitamin K<sub>1</sub> dan K<sub>2</sub> yang rendah ditemukan pada pasien dengan

fraktur tulang panggul. Vitamin K sangat penting untuk produksi dan maturasi beberapa protein tulang, terutama *osteocalcin*. *Osteocalcin* merupakan protein tulang yang dihasilkan oleh sel osteoblas. Kadar *osteocalcin* dapat menggambarkan status vitamin K dalam tubuh, dan juga merupakan suatu prediktor terjadinya fraktur tulang panggul. Individu yang telah berusia lanjut kemungkinan mengalami ketidakcukupan asupan vitamin K karena konsumsi sayuran hijau yang kurang.<sup>1,24</sup>

## SIMPULAN

Rerata seluruh variabel asupan zat gizi (asupan isoflavon kedelai, kalsium, vitamin A, vitamin D, vitamin C dan vitamin K) pada kelompok kontrol lebih besar jika dibandingkan dengan kelompok kasus. Riwayat penyakit diabetes melitus (DM) lebih banyak ditemukan pada kelompok kasus (22,0%) dibandingkan dengan kelompok kontrol (4,0%). Faktor risiko yang paling berpengaruh terhadap kepadatan tulang rendah pada wanita pascamenopause adalah asupan isoflavon kedelai kurang ( $p=0,000$  dan OR=7,9), adanya riwayat DM ( $p=0,004$  dan OR=13,682) dan lama menopause > 10 tahun ( $p=0,037$  dan OR=3,364). Asupan isoflavon kedelai < 35 mg/hari meningkatkan risiko kepadatan tulang rendah sebesar 7,9 kali, adanya riwayat DM meningkatkan risiko kepadatan tulang rendah sebesar 13,7 kali dan lama menopause > 10 tahun meningkatkan risiko kepadatan tulang rendah sebesar 3,4 kali.

## SARAN

Pencegahan terhadap penyakit diabetes melitus (DM) sejak dini dan pengelolaan penyakit DM yang baik agar gula darah tidak semakin meningkat. Peningkatan konsumsi makanan dan minuman yang mengandung isoflavon kedelai seperti tempe, tahu, susu kedelai dengan anjuran minimal 35 mg/hari serta diimbangi dengan asupan kalsium serta vitamin D yang adekuat.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Anderson JJB. Nutrition and Bone Health in Krause's Food and Nutrition Therapy. 12th Edition. USA. Saunders Elsevier. 2009; 24: 616 – 635.
2. Setiyohadi B. Osteoporosis dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid II. Edisi IV. Jakarta. Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 2006; 1259.
3. International Osteoporosis Foundation (IOF): What is Osteoporosis?. Available from: URL: <http://www.iofbonehealth.org/what-is-osteoporosis.html>. Diakses pada tanggal 4 Maret 2014.

4. Mithal A, Ebeling P, Kyer CS. The Asia-Pacific Regional Audit: Epidemiology, Costs & Burden of Osteoporosis in 2013. International Osteoporosis Foundation. Switzerland. 2013; 56 – 60.
5. Dinas Kesehatan Kota Semarang. Profil Kesehatan Kota Semarang Tahun 2012.
6. Lee RD. Disease of the Musculoskeletal System in Nutrition Therapy and Pathophysiology. 2nd edition. United States of America. Wadsworth Cengage Learning. 2010; 771 – 787.
7. Pettifor JM, Prentice A, Ward K, Cleaton-Jones P. The Skeletal System in Nutrition and Metabolism 2nd edition. United States of America. Wiley-Blackwell. 2011; 272 – 311.
8. Barker ME, Blumsohn A. Nutrition and the Skeleton in Human Nutrition 11th edition. Elsevier. 2005. 443 – 460.
9. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 1142/MENKES/SK/XII/2008 Tentang Pedoman Pengendalian Osteoporosis, ditetapkan di Jakarta, tanggal 4 Desember 2008 oleh Menteri Kesehatan, Dr. dr. Siti Fadilah Supari, Sp. JP(K).
10. Tai T.Y., Tsai K.S., Tu S.T., Wu J.S., Chang C.I., Chen C.L., et al. The effect of Soy Isoflavone on Bone Mineral Density in Postmenopausal Taiwanese Women with Bone Loss: a 2-year randomized double-blind placebo-controlled study. *Osteoporosis Int.* 2011. 23; 1571 – 1580.
11. Sebastian, A. Isoflavones, Protein and Bone. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2005. 81; 733 – 735.
12. Turhan NÖ, Bolkan F, Duvan Cİ, Ardiçoğlu Y. The Effect of Isoflavone on Bone Mass and Bone Remodelling Markers in Postmenopausal Women. *Turk J Med Sci.* 2008. 38 (2); 145 – 152.
13. Zhang X, Shu XO, Li H, Yang G, Li Q, Gao YT, Zheng W. Prospective Cohort Study of Soy Food Consumption and Risk of Bone Fracture Among postmenopausal Women. *Arch Intern Med.* 2005. Vol 165; 1890 – 1895.
14. Park CY, Weaver CM. Vitamin D Interactions with Soy Isoflavones on Bone after Menopause: A Review. *Nutrients.* 2012. 4; 1610 – 1621.
15. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the Substantiation of Health Claims related to Soy Isoflavones and Maintenance of Bone Mineral Density (ID 1655) pursuant to Article 13 (1) of Regulation (EC) No 1924/2006 on request from the European Commission. *European Food Safety Authority (EFSA) Journal.* 2009; 7 (9); 1270.
16. Institute Of Medicine (IOM) of The National Academies. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC. Institute Of Medicine; 2011.
17. The National Academies. Dietary Reference Intakes: Vitamins. 2001. Available from : URL: <http://www.nap.edu/>.
18. National Institute of Health. Vitamin A; Fact Sheet for Health Professionals. NIH Office of Dietary Supplements. 2013.
19. Rapuri PB, Gallagher JC, Kinyamu HK, Ryschon KL. Caffeine Intake Increases the Rate of Bone Loss in Elderly Women and Interact with Vitamin D Receptor Genotypes. *American Journal Clinical Nutrition.* 2001. 74; 694 – 700.
20. NOF. Clinician's Guide to Prevent and Treatment of Osteoporosis. National Osteoporosis Foundation. Bone Source. 2014; Version 3.
21. Whitney E, Rolfes SR. Energy Balance and Body Composition in Understanding Nutrition 12th Edition. Wadsworth Cengage Learning. 2011; 241 – 260.
22. World Health Organization (WHO): Definition of an Older and Elderly Person. Available from: URL: <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/> Diakses pada tanggal 20 Agustus 2014.
23. Wibisono DS, Baziad A. Description of Bone Mineral Density in Postmenopausal Women at Immunoendocrinology Integrated Laboratory, Faculty of Medicine University of Indonesia. *Med J Indones.* 2004. Volume 13, No 1.
24. World Health Organization (WHO). Prevention and Management of Osteoporosis, Report of a WHO Scientific Group. Geneva, Switzerland : The WHO Technical Report Series, 2003.
25. Corwin EJ. Sistem Muskuloskeletal dalam Buku Saku Patofisiologi Edisi Revisi 3. Penerbit Buku Kedokteran EGC. 2009; 314 – 356.
26. Kawiya IKS. Osteoporosis Patogenesis Diagnosis dan Penanganan Terkini. *J Peny Dalam.* 2009. Volume 10, Nomor 2.
27. Devine A, Hodgson JM, Dick IM, Prince RL. Tea Drinking is Associated with Benefits on Bone Density in Older Women. *American Journal Clinical Nutrition.* 2007. 86; 1243 – 1247.
28. Wongdee K, Charoenphandhu N. Osteoporosis in diabetes mellitus: Possible cellular and molecular mechanisms. *World Journal of Diabetes.* 2011. 15; 2(3): 41 – 48.
29. Chau DL, Edelman SV. Osteoporosis and Diabetes. *Clinical Diabetes.* 2002. Volume 20, number 3.
30. Pilšáková L, Riečanský I, Jagla F. The Physiological Actions of Isoflavone Phytoestrogens. *Physiol. Res.* 2010. 59; 651 – 664.
31. Kruavit A, Chailurkit L, Thakkinian A, Sriphrapadang C, Rajatanavin R. Prevalence of Vitamin D Insufficiency and Low Bone Mineral Density in Elderly Thai Nursing Home Residents. *BMC Geriatrics.* 2012. 12; 49.
32. Mekary RA. Osteoporosis and Osteopenia Management in Women: Survey, Case-Referent Study, and Interventional Exercise Trial [Dissertation]. USA: Louisiana State University; 2005.
33. Verenna M, Binelli L, Casari S, Zucchi F, Sinigaglia L. Effects of Dietary Calcium Intake on

- Body Weight and Prevalence of Osteoporosis in Early Postmenopausal Women. *American Journal Clinical Nutrition*. 2007. 86; 639 - 644.
34. Super Nutrition. Fact vs Fiction; The Truth About Vitamin A (Retinol) and Beta-Caroten. Number 6d. 2009.
  35. National Institute of Health. Vitamin A; Fact Sheet for Health Professionals. NIH Office of Dietary Supplements. 2013.
  36. Dietary Reference Intakes (DRI) in Nutrition Therapy and Pathophysiology. 2nd edition. United States of America. Wadsworth Cengage Learning. 2010.
  37. Simon JA, Hudes ES. Relation of Ascorbic Acid to Bone Mineral Density and Self-reported Fractures among US Adults. *American Journal of Epidemiology*. 2001. Vol. 154 No. 5; 427 - 433.
  38. National Institute of Health. Vitamin C; Fact Sheet for Health Professionals. NIH Office of Dietary Supplements. 2013.
-